

## Blutbehandlungsvorrichtung

- 5 Die Erfindung betrifft das Gebiet von Blutbehandlungsvorrichtungen mit einem durch eine semipermeable Membran in zwei Kammern geteilten Blutreinigungselement, deren erste Kammer Teil eines Dialysierflüssigkeitskreislaufs und deren zweite Kammer Teil eines extrakorporalen Blutkreislaufs ist.
- 10 Derartige Geräte werden als Hämodialysegeräte in der Nierenersatztherapie eingesetzt. Durch die Hämodialysebehandlung kann einem Dialysepatienten einerseits überschüssiges Wasser durch einen Druckgradienten an der semipermeablen Membran entzogen werden. Andererseits werden dem Patienten über einen Konzentrationsgradienten an der Membran Stoffe wie z.B. Harnstoff und
- 15 Kreatinin entzogen, die ansonsten über die gesunde Niere ausgeschieden werden. Bei anderen Stoffen, die im Blut immer in einer gewissen Konzentration vorhanden sind - wie z.B. Elektrolyte - werden in der Dialysierflüssigkeit meist Konzentrationen eingesetzt, die im Blutbild denen nicht nierenkranker Patienten entsprechen.
- 20 Dialysepatienten nehmen üblicherweise zwischen den Behandlungen über die Nahrung beträchtliche Mengen von Kalium auf. Eine übermäßige Aufnahme, besonders aber eine Kumulation von Kalium über längere Zeit durch nicht ausreichenden Kaliumentzug während der Dialyse führt zur Hyperkämie (erhöhte Kaliumkonzentration in der extrazellulären Flüssigkeit).
- 25 Die extrazelluläre Kaliumkonzentration hat einen Einfluss auf das elektrische Ruhe-Membranpotential von Zellen. Daher wirkt sich diese Konzentration auf den Grad der elektrischen Erregbarkeit von allen erregbaren Zellen aus (Muskeln, Herzmuskel, Nerven). Insbesondere die Auswirkung auf die kardiale Elektrophysiologie ist von
- 30 Bedeutung. Abnormale Werte können zu bedrohlichen Arrhythmien führen. Die Kaliumkonzentration wird daher vom Körper in engen Grenzen geregelt. Unter den

pathophysiologischen Bedingungen eines Ausfalls der Niere muss die Dialysetherapie so gestaltet werden, dass kritische Zustände vermieden werden.

5 Normale Konzentrationen von Kalium liegen im Bereich von 3,5-4,5 mmol/l. Oberhalb von 5,5 mmol/l spricht man von einer Hyperkalämie; Konsequenzen sind ventrikuläre Arrhythmien, Kammerflimmern, bis hin zum Herzstillstand. Liegt der Wert unterhalb von 2,5 mmol/l, spricht man von einer schweren Hypokalämie. Symptome sind hier Muskelschwäche, atriale und ventrikuläre Arrhythmien, Verwirrungszustände und Desorientierung. Die Übergangsbereiche milder Hyperkalämie (4,5-5,5 mmol/l) und  
10 milder Hypokalämie (2,5-3,5 mmol/l) sind häufig weitgehend symptomfrei.

Die Kinetik der Kaliumkonzentration während der Dialyse ist deutlich komplexer als beispielweise die von Harnstoff. Während Harnstoff intra- und extrazellulär in etwa gleichen Konzentrationen vorliegt, ist die gesamte Kaliummenge von ca. 3500 mmol  
15 (50 mmol/kg) sehr ungleichmäßig verteilt: Ca. 98% sind intrazellulär, nur 2% extrazellulär. Dieses Ungleichgewicht zwischen intra- und extrazellulärer Konzentration wird zudem beeinflusst von Änderungen in der Konzentration anderer extrazellulärer Moleküle, insbesondere von  $H^+$ -Ionen, Bicarbonat, Glucose, Insulin. Auch adrenerge Stimulation und der Aldosteronspiegel beeinflussen das  
20 Konzentrationsverhältnis. Außerdem wird ein starker Rebound beobachtet, d.h. nach Ende der Dialyse steigt die Kaliumkonzentration im Blut aufgrund des zeitlich verzögerten Transfers vom intrazellulären in den extrazellulären Raum wieder erheblich an.

25 Der Entzug von ca. 90% der seit der vorgehenden Behandlung aufgenommenen Kaliummenge durch die intermittierende Dialyse gestaltet sich nicht immer einfach. Es kann nur ein relativ kleiner Konzentrationsgradient ausgenutzt werden. Initiale Kaliumkonzentrationen bei Dialysepatienten liegen meist zwischen ca. 3,6 und 7 mmol/l, in einigen Fällen auch darüber. Die Kaliumkonzentration der  
30 Dialysierflüssigkeit liegt zwischen 0 und 4 mmol/l, wobei meist mittlere Konzentrationen um 2 mmol/l verwendet werden. Die ausnutzbaren Gradienten zwischen Blut und Dialysierflüssigkeit liegen daher typischerweise bei 2-4 mmol/l am

Beginn der Dialyse, reduzieren sich jedoch während der Behandlung schnell. Dadurch ist der mögliche Gesamtentzug limitiert. Bei größerer Kaliumaufnahme besteht das Risiko, dass er sogar zu gering ist. Dadurch ergibt sich für den Patienten das Risiko der Hyperkalämie, die insbesondere direkt vor den Dialysebehandlungen besonders ausgeprägt sein kann.

Die Verwendung von Dialysierflüssigkeit mit geringer Kaliumkonzentration oder gar ohne Kalium ist nicht ohne Risiko. Die Kaliumkonzentration kann während der Dialyse auf kritisch niedrige Werte abfallen, d.h. es kann eine schwere Hypokalämie ausgelöst werden (auch wenn die Gesamtmenge von Kalium im Körper noch ausreichend oder gar zu groß ist).

Eine zu hohe Rate der Kaliumentfernung könnte Arrhythmien induzieren (J.P. Knochel: Clinical Expression of Potassium Disturbances, in "The Regulation of Potassium Balance", 1. Auflage, herausgegeben von D.W. Seldin, Giebisch G., 1989, S. 207-240; E.G. Lowrie und N.L. Lew: Death Risk in Hemodialysis Patients: The Predictive Value of Commonly Measured Variables and an Evaluation of Death Rate Differences Between Facilities, Am.J.Kidney Dis. 15, S. 458-482 (1990)). Bei Erhöhung der Entzugsrate wird das Verhältnis von intra- zu extrazellulärer Kaliumkonzentration größer. Dieses führt dann zu einer Hyperpolarisation der Zellen und damit zu einer Abnahme der Erregbarkeit. Dadurch dürfte dann die Wahrscheinlichkeit von Arrhythmien zunehmen.

Die insbesondere in der frühen Phase der Dialyse hohe Zufuhr an Bikarbonat zum Patienten bewirkt eine Verschiebung des Kalium von dem extra- zum intrazellulären Raum, die - zusätzlich zum Entzug von Kalium über den Dialysator - zu einer Reduktion der extrazellulären Konzentration beiträgt und damit das Hypokalämie-Risiko erhöht.

Es ist vorgeschlagen worden, die Dialysebehandlung mit einer Modellsimulation zu begleiten, um Aussagen über die Entfernung bestimmter Blutinhaltsstoffe treffen zu können, wobei die Berechnungen durch Blutproben ergänzt werden (S. Stiller, H.

Mann und F. Raab, Microprocessor based universal dialysis calculator for individualization of artificial kidney dialysis, MEDINFO 80, herausgegeben von Lindberg/Kaihara, North-Holland Publishing Company, 1980, S. 534-538).

- 5 US 4,244,787 beschreibt eine Vorrichtung, bei der über einen Sensor in der Dialysierflüssigkeitsabfuhrleitung die Konzentration eines Stoffes in der Blutzufuhrleitung bestimmt werden kann. Gleichzeitig ist es möglich, die insgesamt entfernte Menge des Stoffes zu ermitteln.
- 10 US 4,508,622 beschreibt ein Hämodialysegerät, bei dem durch einen Sensor in der Dialysierflüssigkeitsabfuhrleitung und einen gleichartigen Sensor in der Dialysierflüssigkeitszufuhrleitung die Elektrolytbilanz während einer Dialysebehandlung festgestellt werden kann und eine Rückkopplung auf die Dialysebehandlung zu ermöglichen. Eine ähnliche Vorrichtung ist Gegenstand der
- 15 EP 0 330 892 A2.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Blutbehandlungsvorrichtung mit einem durch eine semipermeable Membran in zwei Kammern geteilten Blutreinigungselement, deren erste Kammer Teil eines Dialysierflüssigkeitskreislaufs

20 und deren zweite Kammer Teil eines extrakorporalen Blutkreislaufs ist, dahingehend weiterzubilden, dass unphysiologische Zustände des Patienten während der Blutbehandlung besser vermieden werden können.

Die Lösung dieser Aufgabe gelingt mit einer Blutbehandlungsvorrichtung mit den

25 Merkmalen des Anspruchs 1. Vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung sind Gegenstand der Unteransprüche.

Erfindungsgemäß ist vorgesehen, dass die Auswerteeinheit der Blutbehandlungsvorrichtung anhand mindestens eines Sensors in einem des

30 Blutkreislauf oder Dialysierflüssigkeitskreislauf zur Erfassung der Konzentration eines Stoffes, der die semipermeable Membran durchdringen kann, die Konzentration dieses Stoffes im Blut in der Blutzufuhrleitung, die momentane Transferrate dieses

Stoffes durch die Membran sowie die insgesamt während der Behandlung entzogene Menge diese Stoffes bestimmen, die Konzentration mit einem ersten zulässigen Wertebereich, die Transferrate mit einem zweiten zulässigen Wertebereich und die entzogene Menge mit einem dritten Wertebereich vergleichen und die die  
5 Blutbehandlungsvorrichtung steuernde Steuereinheit dahingehend anweisen kann, dass die Blutbehandlungsvorrichtung die Blutbehandlung unter Einhaltung aller drei zulässiger Wertebereiche durchführt.

Eine derartige Vorrichtung ermöglicht durch ihre erfindungsgemäße Gestaltung, dass  
10 kritische Substanzen wie z.B. Kalium während der Blutbehandlung in physiologisch vertretbaren Grenzen und Zeiträumen kontrolliert werden können.

In vorteilhafter Ausführungsform ist der mindestens eine Sensor in der Dialysierflüssigkeitsabfuhrleitung angeordnet. Falls die Konzentration des  
15 betrachteten Stoffes in der Dialysierflüssigkeitszufuhrleitung nicht bekannt ist, kann dort ein weiterer, gleichartiger Sensor vorgesehen sein.

In gleichem Maße ist es möglich, dass derartige Sensoren auch im Blutkreislauf vorgesehen sind. Aufgrund der mit einem Blutkontakt einhergehenden Probleme sind  
20 Sensoren im Dialysierflüssigkeitskreislauf jedoch im Allgemeinen vorzuziehen.

In einer Weiterbildung der Erfindung ist in der Auswerteeinheit ein Zielwert innerhalb des dritten Wertebereiches hinterlegt, wobei die Auswerteeinheit die Steuereinheit dahingehend anweist, dass der Zielwert spätestens am Ende der geplanten  
25 Behandlungszeit erreicht wird.

Die Erfindung kann gleichermaßen in einer Hämodialyse- oder einer Hämofiltrationsbehandlung zur Anwendung kommen. In letzterem Fall mündet die Dialysierflüssigkeitszufuhrleitung als Substitutionszufuhrleitung direkt in den  
30 Blutkreislauf und die erste Kammer des Blutbehandlungselementes ist nur mit der Dialysierflüssigkeitsabfuhrleitung als Filtratabfuhrleitung verbunden. Damit ist insbesondere auch die Anwendung bei dem kombinierten Behandlungsverfahren,

der Hämodiafiltration, möglich. Im Folgenden wird der Einfachheit halber jedoch nur von den Komponenten des eines Dialysierflüssigkeitskreislauf gesprochen, ohne dass dies auf die Hämodialyse einschränkend zu interpretieren ist.

- 5 Weitere Einzelheiten und Vorteile der Erfindung werden anhand eines in der Zeichnung schematisch dargestellten Ausführungsbeispiels näher beschrieben.

Die in der einzigen Zeichnung dargestellte Blutbehandlungsvorrichtung weist einen extrakorporalen Blutkreislauf 10 und einen Dialysierflüssigkeitskreislauf 20 auf. In dem Blutkreislauf 10 wird Blut von einem Patienten (nicht gezeigt) über eine Blutzuführleitung 11 zu einer zweiten Kammer 2 eines durch eine semipermeable Membran 3 in zwei Kammern 2 und 4 geteilten Blutbehandlungselements 1 geleitet. Von der zweiten Kammer 2 gelangt das Blut über die Blutrückführleitung 12 wieder zu dem Patienten zurück. Das Blut wird in dem extrakorporalen Blutkreislauf 10 durch eine Blutpumpe 13 zirkuliert.

In dem Dialysierflüssigkeitskreislauf 20 gelangt Dialysierflüssigkeit von einer Dialysierflüssigkeitsaufbereitungseinheit 21 über die Dialysierflüssigkeitszuführleitung 22 zur ersten Kammer 4 des Blutbehandlungselements 1. Die Dialysierflüssigkeit wird aus der ersten Kammer 4 über die Dialysierflüssigkeitsabführleitung 23 zu einem Abfluss 24 geleitet. Hierbei wird die Dialysierflüssigkeit mit der Dialysierflüssigkeitspumpe 25 zirkuliert.

Die Dialysierflüssigkeitsaufbereitungseinheit 21 stellt aus Wasser oder aus mit bereits einigen Komponenten der Dialysierflüssigkeit vermischem Wasser (Anschluss 26) sowie einem Kaliumkonzentrat 27 oder zwei Kaliumkonzentraten 27 und 28 über die Konzentratpumpen 29 und 30 die zu verwendende Dialysierflüssigkeit nach vorgegebenen Mischungsverhältnissen her. Dabei kann auf bewährte und dem Fachmann geläufige Komponenten zurückgegriffen werden, die hier nicht im Einzelnen erörtert zu werden brauchen. Im Rahmen der Erfindung ist es nur wesentlich, dass die Beimengung des Kaliumkonzentrates in der

Dialysierflüssigkeitsaufbereitungseinheit 21 nach der Vorgabe von Sollwerten eingestellt werden kann.

5 Eine besonders vorteilhafte Realisierung zur Bereitstellung von Dialysierflüssigkeit mit einer unteren und einer oberen Begrenzung der Kaliumkonzentration besteht darin, mit zwei Konzentraten 27 und 28 zu arbeiten, wobei das erste Konzentrat 27 eine niedrige Kaliumkonzentration und das zweite Konzentrat 28 eine höhere Kaliumkonzentration aufweist. Sollten diese Konzentrate auch andere Stoffe wie z.B. die saure Komponente der Dialysierflüssigkeit und andere Elektrolyte enthalten, so  
10 sind diese zweckmäßigerweise in beiden Konzentraten in gleicher Konzentration enthalten. Dann kann bei einer konstanten Beimengungsrate, die die Summe des durch die Konzentratpumpen 29 und 30 geförderten Konzentratflusses ist, die Kaliumkonzentration nie einen bestimmten Konzentrationsbereich in der Dialysierflüssigkeit verlassen.

15

In der Dialysierflüssigkeitsabfuhrleitung 23 ist ein Kalium empfindlicher Sensor 31 vorgesehen, der über eine Leitung 31' mit einer Auswerteeinheit 32 verbunden ist. Die Auswerteeinheit 32 ist ihrerseits über eine Datenleitung 33 mit einer Steuereinheit 34 verbunden. Die Auswerte- und Steuereinheit 32 und 34 können  
20 dabei als eine einzige, integrierte Einheit aufgebaut sein. Die Steuereinheit 34 ist mit den Aktoren und Sensoren der Blutbehandlungsvorrichtung verbunden, um die Blutbehandlung als solche gesteuert durchführen zu können. Zur Erläuterung der Erfindung sind dies im Besonderen die Konzentratpumpen 29 und 30 sowie die Dialysierflüssigkeitspumpe 25 und die Blutpumpe 13, die durch entsprechende  
25 Steuerleitungen 13', 25', 29' und 30' mit der Steuerleitung verbunden sind.

Für die Gestaltung weiterer in einer solchen Blutbehandlungsvorrichtung üblicher Komponenten wie Temperier-, Überwachungs- und Bilanzeinheiten sind dem Fachmann mannigfaltige Ausgestaltungen bekannt, auf die an dieser Stelle nicht  
30 näher eingegangen wird.

In der Auswerteeinheit 32 sind nun erfindungsgemäß drei zulässige Wertebereiche für die Konzentration Cbi von Kalium in der Blutzuführleitung 11, für die Transferrate  $\Delta M/\Delta t$  von Kalium durch die semipermeable Membran 3 sowie die insgesamt entzogene Menge M hinterlegt.

5

Für den ersten Bereich liegt die minimale Begrenzung vorzugsweise bei 2,5-3,5 mmol/l, die maximale Begrenzung bei 4,5-5,5 mmol/l. Es kann auch vorgesehen sein, einen engeren ersten Wertebereich und einen diesen umfassenden weiteren ersten Wertebereich vorzusehen, damit in Form von zwei Alarmstufen einer milderen und einer schwereren Form von Hyper- und Hypokalämie begegnet werden kann.

10

Für den zweiten zulässigen Wertebereich wird zweckmäßigerweise eine untere Grenze von 0 mmol/min festgesetzt, da dem Patienten im Allgemeinen Kalium zu entziehen ist. Es ist aber auch möglich, eine negative untere Grenze zu wählen, falls der Verdacht besteht, dass der Patient bereits am Beginn der Behandlung hypokalämisch ist.

15

Bei dem dritten zulässigen Wertebereich ist in der Auswerteeinheit 32 zunächst ein Zielwert Mend für die insgesamt zu entziehende Kaliummenge hinterlegt. Diese kann von einer Bedienperson über eine nicht näher gezeigte Schnittstelle eingegeben oder von der Auswerteeinheit anhand von Vergleichsdaten selbst festgelegt worden sein. Der dritte zulässige Wertebereich wird im einfachsten Fall einfach durch eine untere Grenze von 0 mol und durch die obere Grenze Mend - also gleich dem Zielwert - festgelegt.

25

Während der Blutbehandlung laufen die folgenden Prozesse in der Blutbehandlungsvorrichtung ab:

Die Dialysebehandlung wird mit einer üblichen Zusammensetzung der Dialysierflüssigkeit und üblichen Werten für den Blutfluss Qb und den Dialysierflüssigkeitsfluss Qd begonnen. Die Auswerteeinheit 32 entnimmt nach einer Messphase von wenigen Minuten, nachdem sich stabile Messwerte eingestellt

30



haben, dem Sensor 31 den Konzentrationswert  $C_{do}$  von Kalium in der Dialysierflüssigkeitsabfuhrleitung 25. Des Weiteren ist der Auswerteeinheit 32 die Konzentration  $C_{di}$  von Kalium in der Dialysierflüssigkeitszufuhrleitung 22 durch die Vorgabewerte der Steuereinheit 34 bekannt. Hierfür kann auch in der  
5 Dialysierflüssigkeitszufuhrleitung 22 ein zweiter, gleichartiger Sensor vorgesehen sein. Die Auswerteeinheit 32 bestimmt mit diesen Angaben die Blutkonzentration  $C_{bi}$  von Kalium in der Blutzufuhrleitung 11 mit Hilfe der folgenden Beziehung (J.A. Sargent und F.A. Gotch: Principles and biophysics, in: Replacment of Renal Function by Dialysis, herausgegeben von C. Jacobs et al., Kluwer Academic Publishers,  
10 Dordrecht, 1996, S. 34ff):

$$C_{bi} = \frac{Qd(C_{do} - C_{di})}{\alpha D} + \frac{C_{di}}{\alpha} \quad (1),$$

wobei  $D$  die Dialysance und  $\alpha$  der Gibbs-Donnan Koeffizient für Kalium ist. Der  
15 Gibbs-Donnan Koeffizient berücksichtigt den Ionen-Charakter von Kalium für die Transporteigenschaften durch eine semipermeable Membran, wobei in erster Näherung  $\alpha=1$  gesetzt werden kann. Andernfalls wird ein entsprechend anderer ermittelter Wert in der Auswerteeinheit 32 hinterlegt.

20 Die Dialysance  $D$  kann vom Benutzer vorher in die Auswerteeinheit eingegeben worden sein, oder sie wurde initial mit den dazu bekannten Methoden von der Blutbehandlungsvorrichtung gemessen. Hierzu kann z.B. die in der US 5,100,554 beschriebene Technik verwendet werden. Dabei braucht nicht direkt die Dialysance für Kalium bestimmt werden. Es ist ausreichend, die Dialysance für einen anderen  
25 Stoff zu bestimmen, die mit der Dialysance von Kalium in einer festen Beziehung steht, wie dies Gegenstand der deutschen Patentanmeldung 10317024.3 ist, auf deren Offenbarung hiermit explizit Bezug genommen wird.

Für die Bestimmung von  $C_{bi}$  können auch andere wie z.B. das in US 6,126,831  
30 erläuterte Verfahren verwendet werden.

In Gleichung (1) ist der Einfachheit halber der Ultrafiltratfluss  $Q_f$ , also der Nettofluss durch die semipermeable Membran 3 von der zweiten Kammer 2 zur ersten Kammer 4, gleich Null gesetzt worden. Dem Fachmann sind dabei modifizierte Gleichungen geläufig, die eine nicht verschwindende Ultrafiltrationsrate  $Q_f$  berücksichtigen. Für die Übertragung des Formalismus auf die Hämofiltration und Hämodiafiltration wird in diesem Zusammenhang explizit auf die deutsche Patentanmeldung 10212247.4 der Anmelderin verwiesen.

Nach der kurzen initialen Messphase vergleicht die Auswerteeinheit 32 den initialen Messwert von Cbi mit dem hinterlegten ersten zulässigen Wertebereich. Sollte der Wert bereits außerhalb des zulässigen Wertebereichs liegen, gibt die Auswerteeinheit 32 über die Steuereinheit 34 ein Alarmsignal ab und macht über eine Anzeige und Eingabeeinheit 35, die mit der Steuereinheit über eine Datenleitung 36 verbunden ist, auf die kritische Blutkonzentration aufmerksam. Die Blutbehandlung wird automatisch gestoppt, so dass das Bedienpersonal die weiteren Schritte veranlassen kann.

Liegt der Messwert innerhalb des ersten zulässigen Bereichs, legt die Auswerteeinheit anhand der Grenzen des ersten und zweiten zulässigen Bereichs und ggf. des dritten zulässigen Bereichs die weiteren Behandlungsparameter fest, damit der Zielwert  $M_{end}$  der insgesamt zu entziehenden Kaliummenge innerhalb des dritten zulässigen Wertebereichs möglichst schnell ohne Verlassen aller zulässigen Wertebereiche erreicht werden kann. Dazu wird die Dialysierflüssigkeitskonzentration auf einen Wert eingestellt, der nahe an der unteren Grenze des ersten Wertebereichs liegt oder zumindest von dem momentanen Konzentrationswert durch eine Mindestdifferenz beabstandet ist. Gegebenfalls kann auch der Dialysierflüssigkeitsfluss  $Q_d$  oder der Blutfluss  $Q_b$  erhöht werden. Hierdurch erhöht sich die Dialysance und damit die Transferrate  $\Delta M/\Delta t$ . Hierbei kann die Auswerteeinheit entweder empirisch vorgehen oder anhand bekannter Beziehungen der Dialysance von den Konzentrationen und den Flüssen - wie z.B. in der DE 10212247.4 diskutiert - die benötigte Zeit für den Entzug der Menge  $M_{end}$

abschätzen, so dass Behandlungsparameter vorgeschlagen werden können, die einen vollständigen Entzug innerhalb der gesamten Behandlungszeit T ermöglichen.

Nach dieser initialen Phase beginnt die eigentliche Blutbehandlung. In regelmäßigen  
 5 Zeitabständen übermittelt der Sensor 31 Messwerte an die Auswerteeinheit 32. Dieser bestimmt die Blutkonzentration  $C_{bi}(t)$  wie bereits beschrieben sowie nun auch die Transferrate  $\Delta M(t)/\Delta t$  und die insgesamt entzogene Kaliummenge  $M(t)$  mit Hilfe der Gleichungen (2) und (3):

$$10 \quad \frac{\Delta M(t)}{\Delta t} = Qd(t) \cdot (C_{do}(t) - C_{di}(t)) \quad (2),$$

$$M(t) = \int_0^t Qd(t') \cdot (C_{do}(t') - C_{di}(t')) \cdot dt' \quad (3).$$

Die Auswerteeinheit 32 vergleicht alle drei Werte mit den jeweils zulässigen  
 15 Wertebereichen. Besteht die Gefahr, dass der erste oder zweite Bereich verlassen wird, gibt die Auswerteeinheit 32 der Steuereinheit 34 entsprechende Anweisungen, so dass dem Verlassen der Wertebereiche entgegengewirkt werden kann. Sinkt z.B. der Wert für  $C_{bi}(t)$  zu sehr, so kann die Konzentration von  $C_{di}(t)$  entsprechend gehoben werden. Es ist auch möglich, den Blutfluss  $Q_b(t)$  oder den  
 20 Dialysierflüssigkeitsfluss  $Q_d(t)$  zu erniedrigen. Gleiches gilt, wenn die Transferrate  $\Delta M(t)/\Delta t$  zu hoch wird.

Bei Erreichen des Zielwertes  $M_{end}=M(t)$ , spätestens aber bei Erreichen der oberen Grenze des dritten Wertebereiches - falls diese Werte aus irgendeinem Grund  
 25 voneinander abweichen sollten - wird die Steuereinheit 34 dahingehend angewiesen, die Kaliumkonzentration  $C_{di}(t)$  auf den dem Blutwert  $C_{bi}(t)$  entsprechenden Wert einzustellen, so dass es bis zum Ende der Blutbehandlung zu keinem weiteren Entzug von Kalium mehr kommt.

Sollte die Behandlungszeit T abgelaufen sein, ohne dass die Zielmenge Mend trotz maximaler Transferrate erreicht werden konnte, so wird dies dem Benutzer entsprechend angezeigt. Hierzu können dem Benutzer bereits bei der Eingabe der Behandlungsdaten Informationen angezeigt werden, da sich die maximal während der Behandlungszeit T zu entziehende Menge eines Stoffes durch die obere Grenze für die Transferrate multipliziert mit der Behandlungszeit T ergibt.

Alle zwischenzeitlich berechneten Werte werden dem Bedienpersonal über die Anzeige- und Eingabeeinheit 35 zur Kenntnis gebracht. Dabei können unterschiedlichste graphische Hilfsmittel eingesetzt werden, um die einzelnen Werte in Relation zu den zulässigen Wertebereichen und einem sich eventuell anbahnenden Verlassen der Wertebereiche übersichtlich anzuzeigen. Besonders vorteilhaft ist dabei eine aktualisierte Anzeige direkt nach der initialen Bestimmung der Kaliumkonzentration, weil durch diesen Wert bereits Aussagen über die Verträglichkeit der Behandlung und eine eventuelle individualisierte Justierung der einzelnen Wertebereiche ermöglicht wird. Dabei kann die Auswerteeinheit 32 aufgrund von hinterlegten Beziehungen auch mit anderen patientenspezifischen Daten wie z.B. Körpergröße und Gewicht Vorschläge über die einzelnen Wertebereiche unterbreiten.

Durch die erfindungsgemäße Gestaltung der Blutbehandlungseinheit wird vermieden, dass die Blutkonzentration und die Transferraten eines die semipermeable Membran eines Blutbehandlungsgerätes durchdringenden Stoffes vorgegebene physiologische Bereiche verlassen kann, wobei gleichzeitig eine Therapie im Sinne einer zu entziehenden Menge dieses Stoffes unter priorisierter Einhaltung der Grenzen für Blutkonzentration und Transferrate ermöglicht wird.

**Ansprüche**

1. Blutbehandlungsvorrichtung mit einem durch eine semipermeable Membran (3) in zwei Kammern geteilten Blutreinigungselement (1), deren erste Kammer (4)  
5 Teil eines Dialysierflüssigkeitskreislaufs (20) und deren zweite Kammer (2) Teil eines extrakorporalen Blutkreislaufs (10) ist,

mit einer von einer Dialysierflüssigkeitsaufbereitungseinheit (21) führenden Dialysierflüssigkeitszuführleitung (22) zur Zuführung frischer Dialysierflüssigkeit  
10 zur ersten Kammer (4) und/oder direkt in den Blutkreislauf (10),

mit einer Dialysierflüssigkeitsabführleitung (23) zur Abführung verbrauchter Dialysierflüssigkeit aus der ersten Kammer (4),

15 mit einer Blutzuführleitung (11) zur Zuführung von Blut zur zweiten Kammer (2),

mit einer Blutrückführleitung (12) zur Rückführung von Blut aus der zweiten Kammer (2),

20 mit einer Steuereinheit (34) zur Steuerung der Blutbehandlungsvorrichtung,

mit einer mit der Steuereinheit (34) verbundenen Auswerteeinheit (32),

mit mindestens einem mit der Auswerteeinheit (32) verbundenen Sensor (31)  
25 an mindestens einem des Blutkreislauf (10) oder Dialysierflüssigkeitskreislauf (20) zur Erfassung der Konzentration eines Stoffes, der die semipermeable Membran (3) durchdringen kann,

wobei die Auswerteeinheit (32) geeignet ist, anhand der Messwerte des  
30 mindestens einen Sensors (31) die Konzentration  $C_{bi}$  dieses Stoffes im Blut in der Blutzuführleitung (11), die momentane Transferrate  $\Delta M/\Delta t$  dieses Stoffes

durch die Membran (3) sowie die insgesamt während der Behandlung durch die Membran (3) entzogene Menge M dieses Stoffes zu bestimmen,

wobei in der Auswerteeinheit (32) ein erster zulässiger Wertebereich für die Blutkonzentration  $C_{bi}$  des Stoffes, ein zweiter zulässiger Wertebereich für die Transferrate  $\Delta M/\Delta t$  sowie ein dritter zulässiger Wertebereich für die insgesamt zu entziehende Menge M des Stoffes hinterlegt sind, und

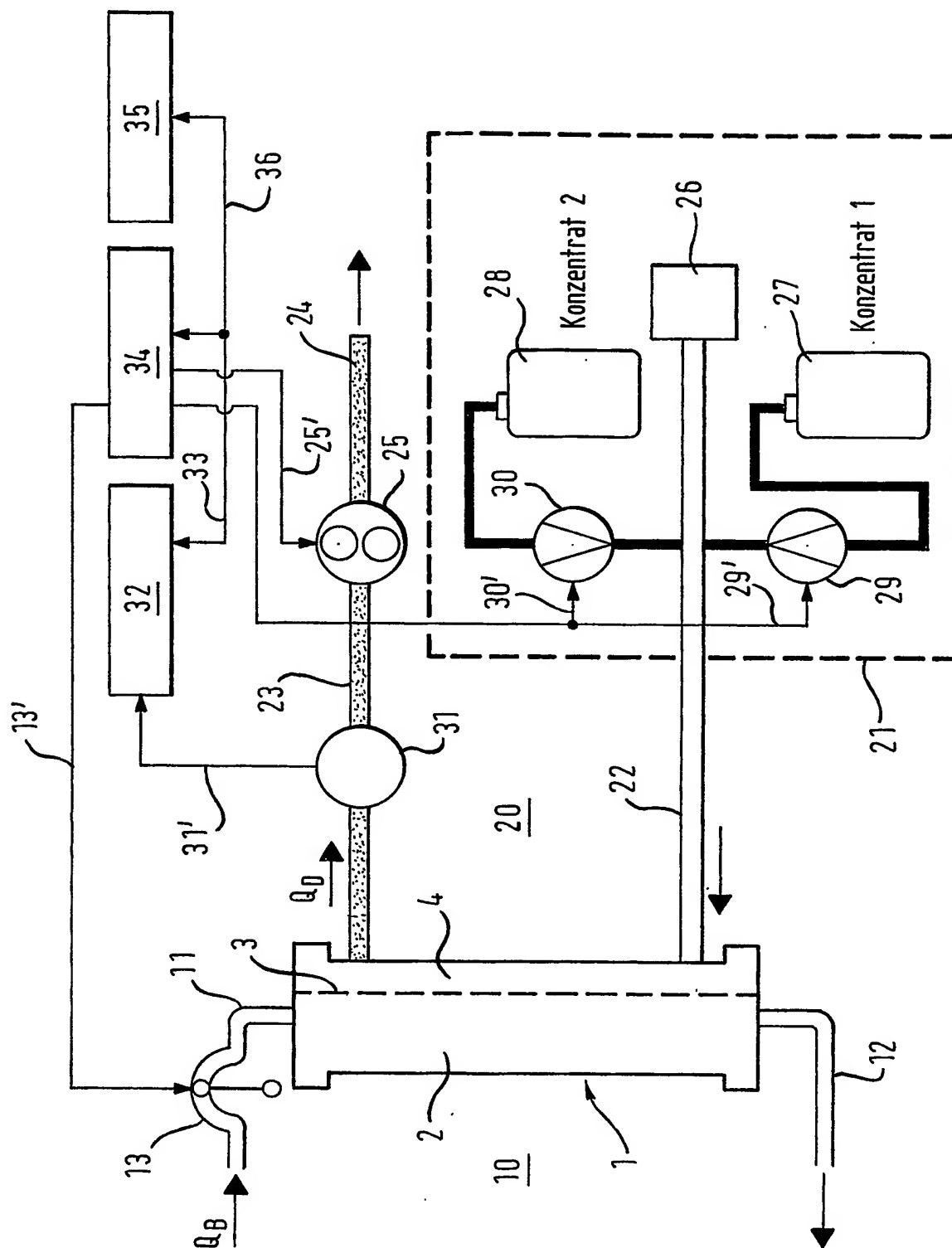
wobei die Auswerteeinheit (32) so ausgelegt ist, die Steuereinheit (34) dahingehend anzuweisen, dass die Blutbehandlungsvorrichtung die Blutbehandlung unter Einhaltung aller drei zulässiger Wertebereiche durchführt.

2. Blutbehandlungsvorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der mindestens eine Sensor (31) in der Dialysierflüssigkeitsabfuhrleitung (23) zur Bestimmung der Konzentration  $C_{do}$  angeordnet ist.
3. Blutbehandlungsvorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass ein zweiter Sensor in der Dialysierflüssigkeitszufuhrleitung (22) zur Bestimmung der Konzentration  $C_{di}$  des Stoffes angeordnet ist, der ebenfalls mit der Auswerteeinheit (32) verbunden ist.
4. Blutbehandlungsvorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration  $C_{di}$  des Stoffes in der Dialysierflüssigkeitszufuhrleitung (22) durch die Steuer- (34) und/oder die Auswerteeinheit (32) vorgegeben wird.
5. Blutbehandlungsvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Stoff Kalium ist.
6. Blutbehandlungsvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sich der zweite Wertebereich von null bis zu einem maximalen Wert erstreckt.

7. Blutbehandlungsvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass in der Auswerteeinheit (32) ein innerhalb des dritten Wertebereichs liegender Zielwert  $M_{end}$  für die insgesamt zu entziehende Menge hinterlegt ist.
- 5
8. Blutbehandlungsvorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Auswerteeinheit (32) die Steuereinheit (34) dahingehend anweist, dass der Zielwert  $M_{end}$  nach einer geplanten Behandlungszeit erreicht wird.
- 10
9. Blutbehandlungsvorrichtung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Auswerteeinheit (32) die Steuereinheit (34) dahingehend anweist, bei Erreichen des Zielwertes  $M_{end}$  die Blutbehandlung mit einer Konzentration  $C_{di}$  des Stoffes in der Dialysierflüssigkeitszufuhrleitung (22) fortzuführen, so dass es zu keinem Transfer des Stoffes durch die Membran (3) mehr kommt.
- 15
10. Blutbehandlungsvorrichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Steuereinheit (34) geeignet ist, mit voreingestellten Behandlungsparametern eine initiale Messung der Blutkonzentration  $C_{bi}$  zu veranlassen und die Auswerteeinheit (32) geeignet ist, den initialen Wert von  $C_{bi}$  zu bestimmen und unter Berücksichtigung dieses Wertes, des ersten zulässigen Wertebereichs und des zweiten zulässigen Wertebereichs für die Blutbehandlung einen Wert für die Konzentration  $C_{di}$  des Stoffes in der Dialysierflüssigkeitszufuhrleitung (22), des Dialysierflüssigkeitsfluss  $Q_d$  und/oder des Blutfluss  $Q_b$  vorzuschlagen.
- 20
11. Blutbehandlungsvorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Auswerteeinheit (32) die Konzentration  $C_{di}$  durch den der unteren Grenze des ersten zulässigen Wertebereiches entsprechenden Wert bestimmt.
- 25
12. Blutbehandlungsvorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Auswerteeinheit (32) die Konzentration  $C_{di}$  durch die obere Grenze des zweiten zulässigen Wertebereiches bestimmt.
- 30

- 5 13. Blutbehandlungsvorrichtung nach Anspruch 11 und 12, dadurch gekennzeichnet, dass an einer Eingabeeinrichtung (35) Auswahlmittel über eine Priorisierung der Entziehung durch eine Ausrichtung an der unteren Grenze des ersten zulässigen Wertebereichs oder der oberen Grenze des zweiten zulässigen Wertebereichs vorgesehen sind.





# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
**PCT/EP2004/008650**

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61M1/16 A61M1/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/23311 A (SHALDON STANLEY ; GRANOLLERAS CELINE (FR); GAMBRO AB (SE)) 4 June 1998 (1998-06-04)	1,2,6-8
Y	page 5, line 3 - page 7, line 35  page 8, line 29 - page 10, line 12; figure 2	3,4, 10-12
Y	WO 01/32237 A (HOSPAL AG ; PAOLINI FRANCESCO (IT); BOSETTO ANTONIO (IT)) 10 May 2001 (2001-05-10)	3,4, 10-12
A	page 10, line 28 - page 11, line 40; figure 1	5,9,13
A	US 5 744 031 A (BENE BERNARD) 28 April 1998 (1998-04-28) column 6, line 12 - column 7, line 36; claim 6; figure 1	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 October 2004

Date of mailing of the international search report

26/10/2004

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böttcher, S

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/008650

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>US 2001/037968 A1 (BENE BERNARD ET AL)  8 November 2001 (2001-11-08)  paragraph '0039! - paragraph '0048!  -----</p>	1-13

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008650

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9823311	A	04-06-1998	AU 5141598 A EP 0942759 A1 JP 2001504735 T WO 9823311 A1 US 6284141 B1	22-06-1998 22-09-1999 10-04-2001 04-06-1998 04-09-2001
WO 0132237	A	10-05-2001	IT T0990948 A1 AU 776403 B2 AU 7940300 A CA 2356774 A1 EP 1140250 A1 WO 0132237 A1 JP 2003512899 T US 6793827 B1	02-05-2001 09-09-2004 14-05-2001 10-05-2001 10-10-2001 10-05-2001 08-04-2003 21-09-2004
US 5744031	A	28-04-1998	FR 2680976 A1 AT 124272 T DE 69203184 D1 DE 69203184 T2 EP 0532433 A1 ES 2076725 T3	12-03-1993 15-07-1995 03-08-1995 18-01-1996 17-03-1993 01-11-1995
US 2001037968	A1	08-11-2001	CA 2243658 A1 FR 2767477 A1 AT 255431 T DE 69820170 D1 EP 0898976 A1 JP 11137669 A US 6325774 B1 DE 69820170 T2 ES 2212247 T3	29-02-2000 26-02-1999 15-12-2003 15-01-2004 03-03-1999 25-05-1999 04-12-2001 09-09-2004 16-07-2004

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/008650

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61M1/16 A61M1/34

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61M

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98/23311 A (SHALDON STANLEY ; GRANOLLERAS CELINE (FR); GAMBRO AB (SE)) 4. Juni 1998 (1998-06-04)	1, 2, 6-8
Y	Seite 5, Zeile 3 - Seite 7, Zeile 35  Seite 8, Zeile 29 - Seite 10, Zeile 12; Abbildung 2	3, 4, 10-12
Y	WO 01/32237 A (HOSPAL AG ; PAOLINI FRANCESCO (IT); BOSETTO ANTONIO (IT)) 10. Mai 2001 (2001-05-10)	3, 4, 10-12
A	Seite 10, Zeile 28 - Seite 11, Zeile 40; Abbildung 1	5, 9, 13
A	US 5 744 031 A (BENE BERNARD) 28. April 1998 (1998-04-28) Spalte 6, Zeile 12 - Spalte 7, Zeile 36; Anspruch 6; Abbildung 1	1-13

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Oktober 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/10/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Böttcher, S

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/008650

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>US 2001/037968 A1 (BENE BERNARD ET AL)</p> <p>8. November 2001 (2001-11-08)</p> <p>Absatz '0039! - Absatz '0048!</p> <p>-----</p>	1-13

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/008650

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9823311	A	04-06-1998	AU 5141598 A	22-06-1998
			EP 0942759 A1	22-09-1999
			JP 2001504735 T	10-04-2001
			WO 9823311 A1	04-06-1998
			US 6284141 B1	04-09-2001
WO 0132237	A	10-05-2001	IT T0990948 A1	02-05-2001
			AU 776403 B2	09-09-2004
			AU 7940300 A	14-05-2001
			CA 2356774 A1	10-05-2001
			EP 1140250 A1	10-10-2001
			WO 0132237 A1	10-05-2001
			JP 2003512899 T	08-04-2003
			US 6793827 B1	21-09-2004
US 5744031	A	28-04-1998	FR 2680976 A1	12-03-1993
			AT 124272 T	15-07-1995
			DE 69203184 D1	03-08-1995
			DE 69203184 T2	18-01-1996
			EP 0532433 A1	17-03-1993
			ES 2076725 T3	01-11-1995
US 2001037968	A1	08-11-2001	CA 2243658 A1	29-02-2000
			FR 2767477 A1	26-02-1999
			AT 255431 T	15-12-2003
			DE 69820170 D1	15-01-2004
			EP 0898976 A1	03-03-1999
			JP 11137669 A	25-05-1999
			US 6325774 B1	04-12-2001
			DE 69820170 T2	09-09-2004
			ES 2212247 T3	16-07-2004